UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Pierre DELAVEST
Né le 25 Mai 1941 à Toulouse
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'HEPARINOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES DEFIBRINATIONS AIGUES PAR COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSEMINEE D'ORIGINE OBSTETRICALE

A propos de 4 cas.

Président de Thèse : Monsieur Paul MORIN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0016

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Pierre DELAVEST

Né le 25 Mai 1941 à Toulouse

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'HEPARINOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES DEFIBRINATIONS AIGUES PAR COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSEMINEE D'ORIGINE OBSTETRICALE

A propos de 4 cas.

Président de Thèse : Monsieur Paul MORIN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972-1973

DOYENS HONORAIRES: Professeur J. BERNARD,
Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES: M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS

Doyen: Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof.de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie , Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BLANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
G. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Professeur de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SIAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Professeur de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Professeur de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Professeur de Médecine Légale et Toxicolog.
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Professeur de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Neurologie

L. PEPIN	Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
B. LABRUNE	Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX	Professeur de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof. sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrégé
C. BOUTON	Chargé de cours

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU	Professeur
N. CHELLOUL	Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE	Prof. Agrégé
E. ECHTER	Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET	Prof. Agrégé
M.C.PLAINFOSSE	Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Biophysique

A. DJOURNO	Professeur de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON	Professeur
P. TIOLLAIS	Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT	Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU	Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS ET SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri-COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François -

MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice-BENAD BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène

M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien-LOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis Mme RENIE Odile - M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBTZIER J. - VERGNON L. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

A MA MERE

A Notre Maître

Monsieur le Professeur Paul MORIN,

Professeur de la chaire de Physiologie et
de Pathologie obstétricale à la Faculté
de Médecine de Paris,
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux,

Qui nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse,
Il nous a accueilli et enseigné avec
bienveillance,
Qu'il nous soit permis de lui exprimer
ici toute notre reconnaissance et
notre respect.

A notre Maître

Monsieur le Docteur Michel LANVIN
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Il nous fit découvrir et aimer l'Obstétrique
En témoignage de notre respectueux attachement
et de notre reconnaissance

A notre Maître

Monsieur le Docteur Daniel MOREL FATIO
Chirurgien des Hôpitaux

Il a marqué notre internat par sa bienveillance
son enseignement et son élégance chirurgicale.
Puisse-t-il trouver ici le témoignage de notre
admiration.

A notre Maître

Monsieur le Professeur René KUSS
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Il nous a fait découvrir cette autre discipline
médico-chirurgicale qu'est l'Urologie
En témoignage de notre reconnaissance et de
notre respect.

A notre Maître

Monsieur le Docteur Antoine DUPAY
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

La qualité de son enseignement fut pour nous très précieuse.
En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A notre Maître des Hôpitaux de ROUEN

Monsieur le Professeur Jean SEYER
Professeur de la clinique d'Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux

Il a guidé nos premiers pas en Chirurgie
Qu'il soit assuré de notre sincère et respectueux attachement.

A nos Maîtres des Hôpitaux de Paris qui nous enseignèrent la Médecine durant notre Externat.

Monsieur le Professeur Agrégé Claude HOUDARD
Monsieur le Professeur Agrégé Claude BETOURNE
Monsieur le Docteur Pierre URHY
Monsieur le Professeur Paul Rambert
Monsieur le Professeur René WOLFROMM
in memoriam

L'HEPARINOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES DEFIBRINATIONS AIGUES PAR COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSEMINEE D'ORIGINE OBSTETRICALE

A propos de 4 cas

-:-

P L A N

-:-

pages

- Introduction 16
- Chapitre I : Historique 18
- Chapitre II: Quatre observations de défibrinations par C I VD d'origine obstétricale traitées en partie par l'héparine 21
- Chapitre III:Données physiologiques de la coagulation pendant la grossesse et l'accouchement 46
- Chapitre IV :Physiopathologie de la coagulation intravasculaire disséminée aiguë 50
- Chapitre V : Diagnostic biologique de la coagulation intra-vasculaire disséminée 55
- Chapitre VI: traitement des C I V D 61
- Chapitre VII:conduite à tenir devant une hémorragie obstétricale par coagulopathie de consommation 61
- Conclusion 70
- Bibliographie 73

INTRODUCTION

-:-

Les obstétriciens observent dans leur spécialité plus de la moitié des défribinations rencontrées en clinique humaine. Ainsi furent-ils les premiers à isoler et à décrire ces syndromes hémorragiques.

Le développement de l hématologie permit d'en préciser la physiopathologie et aujourd'hui, plus que jamais, l'analyse et le traitement d'une défribination ne peuvent être menés à bien que grâce à la confrontation de la clinique et de la biologie.

Les hypothèses pathogéniques ont été nombreuses et souvent vite démenties par les faits.

Mais depuis plusieurs années, on tend à considérer la majorité - voire la totalité - des défibrinations aiguës obstétricales comme étant la conséquence d'une coagulopathie de consommation par coagulation intravasculaire disséminée.

Il en découle sur le plan thérapeutique l'emploi de la médication anti-coagulante - en pratique l'héparine - bien qu'apparemment paradoxale devant un syndrome hémorragique.

Mais l'unanimité n'est pas faite quant à ses résultats.

Dans le travail qui va suivre, on ne trouvera rien, ou presque, qui n'ait été dit ailleurs, en Obstétrique ou en Hématologie. Il tente d'étudier la conduite à adopter devant la survenue d'une C I V D en milieu obstétrical qui se traduit souvent par un drame hémorragique devant lequel il est difficile de toujours adopter une attitude méthodique.

Chapitre I

HISTORIQUE.

-:-

L'existence de troubles de l'hémostase à l'origine des grands syndromes hémorragiques date du début du siècle.

La première et célèbre publication est celle de DE LEE en 1901, qui notait qu'au cours des hématomes rétro-placentaires, il y avait "souvent" des hémorragies profuses, incontrôlables, avec incoagulabilité sanguine. Il qualifia ces états d'"hémophilie transitoire" (30).

WILLIAMS, en 1915, à propos d'un cas d' H R P avec hémorragie fatale par incoagulabilité comparait la scène à celle observée chez des sujets mordus par certains serpents (109).

WILSON (1922) notait les mêmes analogies. On sait aujourd'hui que ces morsures de serpent provoquent une coagulopathie de consommation (110).

KELLOG en 1928, dans un protocole d'autopsie, est frappé par la coexistence d'un infarctus utérin, de thromboses pelviennes et d'hémorragies diffuses (51).

Cette notion d'hémorragies viscérales multiples avait en fait été remarquée dès le début du siècle par BAR et

KERVILY puis précisée par COUVELAIRE en 1911 et PORTES en 1922 (10, 28, 78).

DIECKMANN, en 1936, met en évidence l'hypofibrinogénémie au cours de l'H R P et sa restauration progressive après l'accouchement. Il remarque le même phénomène au cours de cas mortels de toxémie et en conclut qu'il existe probablement un processus commun aux deux états, aboutissant à la disparition du fibrinogène. Il note aussi la fréquente association de nécrose corticale bilatérale des reins (33).

En 1941, STEINER et LUSBAUCH introduisent la notion d'embolie amniotique à l'origine du choc obstétrical mortel avec hémorragie, incoagulabilité et afibrinémie (94).

Dès lors, le chapitre des défibrinations est ouvert et de nombreux travaux lui sont consacrés. Ils aboutissent à deux hypothèses pathogéniques:

1) - La coagulation intravasculaire disséminée secondaire au passage dans la circulation de matériel placentaire ou amniotique doué d'un haut pouvoir thromboplastique. L'idée en revient à FULTON et PAGE ((1948) reprise ensuite par SCHNEIDER qui y consacra de nombreux travaux (42, 87).

2) - La fibrinolyse aiguë primitive (SMITH 1945, MOLONEY, 1949). La découverte de signes de lyse fut à la base de cette théorie qui explique la chute du fibrinogène par l'action de la plasmine libérée

sous l'action d'activateurs d'origine placentaire (90, 68).

Durant ces dernières années, sous l'impulsion de MAC KAY, HARDAWAY, MORIAU et MASURE, VERSTRAETE et VERMYLEN un revirement se dessine nettement en faveur de la défibrination par coagulation intravasculaire disséminée, sans nier pour autant la possibilité de fibrinolyses aiguës, mais chronologiquement secondaires (63, 46, 70, 105).

Chapitre II

Quatre observations de défibrinations par C I V D d'origine obstétricale, traitées en partie par l'héparine.

Nous avons pu réunir quatre observations de C I V D traitées par l'héparine.

Trois cas dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur MORIN, à la maternité de l'Hôpital Lariboisière de Paris. Deux de ces malades (observation n°3 et n°4) ont été traitées conjointement avec le Centre de Réanimation de ce même Hôpital; l'observation n°3 a fait l'objet d'une communication à la Société Nationale de Gynécologie et d'Obstétrique de France (71).

Un cas dans le Service de Monsieur le Professeur BARRIER, à la Maternité de l'Hôpital Louis Mourier de Colombes.

Dans ces observations, les circonstances étiologiques sont variées:

- Deux hématomes rétroplacentaires
- Une rétention prolongée de foetus mort
- La troisième enfin, qui posa les problèmes les plus

ardus succédait à un accouchement parfaitement normal.

Dans trois cas, la C I V D a été révélée par un saignement pathologique. Dans le quatrième, il s'agissait d'une C I V D à traduction purement biologique sans syndrome hémorragique patent.

L'évolution s'est à chaque fois, terminée favorablement

Observation n° 1

Madame Th... 18 ans, primigeste, secondipare, est hospitalisée le 18 octobre 1972 à 9 heures dans le Service de Monsieur le Professeur BARRIER à la Maternité de l'hôpital Louis Mourier de Colombes. Elle est au terme de 29 semaines et présente des contractions utérines. Il n'existe, chez cette femme, aucun antécédent pathologique notable, hémorragique en particulier. La grossesse s'est jusque là déroulée normalement

L'examen à l'entrée note:

- Hauteur utérine à 29 cm
- Utérus très contractile sur un fond d'hypertonie
- B D C non retrouvée de façon certaine
- Col perméable, long
- Présentation haute
- Membranes intactes
- Absence de sang sur le doigtier

Par ailleurs T A à 10,5 - 5; Absence de signes de toxémie

Le premier diagnostic retenu est celui de menace d'accouchement prématuré; celui d'H R P est aussi évoqué, mais il n'est pas possible de l'affirmer, et l'on installe pour quelques heures une perfusion de Duvadilan, puis de Solbutamol,

mais qui n'entraîne aucune sédation.

A 18 h.30, survient une hémorragie brutale de sang incoagulable; la hauteur utérine augmente et est à 30 cm; l'utérus est toujours hypertonique. Le diagnostic d'H R P semble très probable. Les anti-spasmodiques sont arrêtés, un premier flacon de sang est administré.

A 19 h.30, rupture artificielle de la poche des eaux qui donne issue à un liquide sanglant. Les contractions utérines restent inefficaces, le col ne s'efface pas, et le saignement à la vulve persiste.

A 20 h.30, une perfusion de Syntocinon est mise en route et dès lors le travail va progresser régulièrement.

A 21 h.30 le saignement persiste, la malade a reçu trois flacons de sang et un gramme de fibrinogène. Un bilan de la coagulation sanguine est demandé.

A 23 h.30 survient une hématurie déclenchée par un sondage.

A 2 h.10, parviennent les résultats de la crase sanguine (prélèvement de 21 h.30) ; ils révèlent:

- une thrombopénie sévère à 30.000/ mm3
- une fibrinopénie à 1,30 g/l
- Une diminution des taux de prothrombine, proconvertine et Stuart, accélérine.
- L'absence de lyse du caillot en 4 h.

Ces résultats permettent de conclure à l'existence d'une coagulopathie de consommation et le traitement suivant est entrepris:

- fibrinogène: 1 g
- P P S B: 10 ml
- héparine: 25 mg en I V directe.

A 2 h.30, le 19 Octobre, survient l'accouchement naturel d'une fille mort-née, pesant 1430 g suivie de la délivrance naturelle et complète pesant 500 g. Il n'y a pas de cupule sur la surface placentaire, mais la délivrance précède immédiatement l'expulsion d'un caillot pesant 530 g et affirmant l'H.R.P.

A 2 h.40, mise en route d'une perfusion de 25 mg d'héparine dans 250 cc de sérum glucosé; puis administration de 10 ml de P P S B et d'un flacon de fibrinogène.

Cependant, malgré l'existence d'un bon globe utérin, l'hémorragie se poursuit et à 5 h. apparaissent des signes de choc. La T.A. est à 6 de maxima; les transfusions sont accélérées; une révision utérine sous anesthésie générale permet de vérifier la vacuité utérine ainsi que l'intégrité du col et de la paroi vaginale. L'hémorragie utérine va se poursuivre toute la matinée. A 13 h. , 18 flacons de sang, dont 6 de sang frais, ont été transfusés. La T.A. a pu être maintenue à un chiffre satisfaisant, la diurèse est bonne.

Enfin, vers 13 heures, l'hémorragie se tarit progressi-

vement et définitivement. Le bilan d'hémostase de 11 heures révèle la remontée du taux des plaquettes à 95.000; le taux des cofacteurs est à 100 % sauf l'accélérine à 71 % ; le taux de fibrinogène est à 2,90 g/l.

A 13 h., alors que l'hémorragie cesse, on interromp la perfusion d'héparine, car il semble exister un surdosage: temps de Howell supérieur à 10 minutes, le témoin étant à 2 minutes 30, héparinémie à 0,4 ml.

L'héparine est reprise à 17 heures, à raison de 50 mg en perfusion. Elle sera poursuivie à raison de 200 mg par jour (10 mg I.V. par heure), relayée au 5ème jour par la Calciparine. Aucune hémorragie ne se reproduira.

La malade sort au 18ème jour avec un appareil génital intact, une fonction rénale et un bilan de coagulation normaux

Bilans d'hémostase de Madame TH.....

Date	18 oct. 21 h.30	19 oct. 8 heures	19 oct. 11 heures
Numération des plaquettes	30000 /mm3	45 000	95 000
Rétraction du caillot	microcaillot		
Hematocrite	31 %		
Lyse du caillot	nulle en 4 h.		
Temps de Howell	T = 2' M = 1'30		T =2mm30 M > 10mm
Temps de cephaline Kaolin		T = 43 sec. M incoagulable	T = 43 sec M > 2 mm
Temps de Quick	70 %	63 %	100 %
II(prothrombine	41 %	85 %	100 %
VII + X (proconvertine + Stuart)	75 %	90 %	100 %
V (proacceleine)	57 %	53 %	71 %
temps de thrombine		T = 20 sec M > 2 mm	T = 20sec M = 8'30
taux de fibrinogène	1,30 g/l	2,50 g/l	2,90 g/l
lyse des englobutines		T > 2h30 M = 2 h	> 3 h.
Activateur du plasminogène		présence	absence
Produits de dégradation de le fibrine		T = 1 µg/ml M = 4 µg/ml	

20 oct.	21 oc.	23 oct.	25 oct.	30 oct.
75 000	88 000	110 000	215 000	225 000
+	++	+++	+++	+++
	T = 2'30 M = 4'30	T = 2'15 M = 3'	T = 3mm M = 3mm30	
T = 50" M = 49"	T = 49" M = 45"	T = 58" M = 56"	T = 54" M = 92"	T = 53" M > 120"
110 %	100 %	100 %	100 %	100 %
126 %	106 %	96 %	120 %	134 %
144 %	116 %	100 %	130 %	138 %
100 %	130 %	100 %	110 %	84 %
T = 20"6 M = 29"8	T = 23"2 M = 36"	T = 13"2 M = 25"	T = 22"6 M > 120"	T = 18" M > 120"
4,75 g/l	5 g/l	6 g/l	5 g/l	2,80 g/l
				T = 1 µ g/ml M = 4 µ g/ml

AU TOTAL:

Dans l'histoire de cet H R P ayant entraîné la mort de l'enfant, plusieurs faits nous semblent intéressants:

- Outre sa survenue en dehors de toute toxémie apparente
- L'existence d'un syndrome hémorragique ne cédant pas à l'accouchement et dont l'origine a pu être rattachée rapidement à l'existence d'une C I V D pratiquement certaine devant une thrombopénie sévère (alors que peu de sang avait encore été transfusé) associé à la défribination, à la chute des éléments du complexe prothrombinique et enfin à l'absence de lyse initiale.
- La cédation de l'hémorragie sous héparine . Cependant le résultat n'a pas été spectaculaire puisqu'il n'est obtenu qu'après 10 heures de traitement. On ne peut d'ailleurs formellement éliminer l'hypothèse selon laquelle l'héparine aurait eu un rôle aggravant sur le saignement dans les heures qui ont suivi l'accouchement
- Enfin, la malade ayant reçu, outre l'héparine six flacons de sang frais ainsi que des fractions pures de coagulation (P P S B fibrinogène), il est difficile de déterminer quel a été le facteur déterminant de la guérison.
- La rapidité de normalisation du bilan d'hémostase coïncidant avec l'arrêt de l'hémorragie . Seul le taux des plaquettes a mis plusieurs jours à redevenir

normal. C'est là l'évolution habituelle de toute C I V D traitée.

- La nécessité de surveiller attentivement le traitement héparinique en particulier par le dosage de l'héparinémie pour dépister un éventuel surdosage.

- Enfin l'absence de survenue de complications rénales. Pour certains, l'héparine les éviterait.

Observation n° 2

Madame D... 26 ans, quatrième pare, quatrième geste, dont les trois premières grossesses se sont déroulées normalement, et ne présentant aucun antécédent pathologique notable en particulier hémorragique, expulse spontanément au terme théorique de 7 mois, le 4 Août 1971, un foetus mort né macéré pesant 450 g paraissant 4 mois 1/2, ce qui correspond à la date de survenue des signes cliniques de la mort foetale, la rétention d'oeuf mort ayant duré environ 2 mois 1/2. Aucune étiologie n'est retrouvée expliquant cet accident.

L'expulsion se produit normalement mais une délivrance artificielle est nécessaire.

Immédiatement après la délivrance, débute un saignement d'origine utérine qui persiste malgré l'existence d'un bon globe utérin et l'administration d'ocytociques.

Cette hémorragie n'est cependant pas dramatique puisque la T.A. après une chute initiale, se maintient à un niveau satisfaisant grâce à la transfusion de 4 flacons de sang en 4 heures.

Le bilan de coagulation montre à ce moment (bilan effec-

tué après la transfusion d'un seul flacon de sang):

1) - Une tendance à la consommation des facteurs de la coagulation:

. diminution des plaquettes à 110.000/mm3

. diminution du taux de fibrinogène à 0,80 g/l.Ce taux était déjà bas quelques heures avant l'accouchement: 1,10 g/l.

. Présence de complexes solubles.

Ces divers éléments évoquant une C I V D.

2) - Une lyse rapide du caillot des euglobulines et la chute très importante du taux de fibrinogène évoquent l'existence d'une protéolyse vraisemblablement réactionnelle associée.

3) -Cependant les épreuves globales de la coagulation restent peu perturbées, ce qui confirme l'impression clinique peu alarmante.

Devant ce bilan, l'héparinothérapie, à raison de 25 mg I.V. toutes les 6 heures, est décidée, associée à la perfusion d'Iniprol, et aux transfusions de sang frais (500 ml)

Le saignement cesse deux heures après la première injection d'héparine, et avant l'administration de sang frais. L'héparinothérapie est poursuivie deux jours. Le bilan de coagulation du lendemain de l'accouchement montre l'ascension du taux de fibrinogène à 2,30 g/l, des plaquettes à 160.000 /mm3, l'absence de complexes solubles, et enfin la normalisa-

tion du taux des cofacteurs.

Les suites sont excellentes et Madame D... sort sur sa demande au 5ème jour.

En conclusion, dans cette observation, il s'agit d'une C I V D venant probablement compliquer une défibrination chronique. On sait en effet que dans les rétentions prolongées de foetus mort, la surveillance systématique de l'hémostase depuis la constatation de la mort foetale jusqu'à l'expulsion a formellement établi qu'il s'agit d'une défibrination chronique (WEINER 1950) (107). Cette défibrination commence 3 semaines après la mort du foetus, puis s'accentue progressivement jusqu'à la délivrance. Elle s'accompagne souvent d'une thrombopénie, d'un effondrement de l'accélérine et du facteur anti-hémophilique A. Enfin le taux de fibrinogène se restaure en général rapidement après l'évacuation de l'utérus (RABY) (81).

Ici, malheureusement, aucun bilan d'hémostase n'a été pratiqué avant l'accouchement, hormis un taux de fibrinogène lors du début du travail.

Une nette amélioration du taux des plaquettes, du facteur V et du fibrinogène plasmatique est survenue dès le lendemain. Mais il est difficile dans cette normalisation du bilan de l'hémostase, de faire la part de l'évacuation utérine et de celle de l'héparinothérapie.

En faveur de l'action de l'héparine, on peut noter la

rapidité avec laquelle l'arrêt du saignement a été obtenu.

Tests de coagulation de Madame D...

	Avant l'accouchement	2 heures après l'accouchement	Le lendemain de l'accouchement
Plaquettes		110.000	160.000
Analyse du complexe prothrombinique Analyse Globale (T.de Quick)		64 %	
cofacteurs			
facteur V		65 %	95 %
facteur VII + X		100 %	100 %
facteur II		100 %	100 %
temps de céphaline Kaolin		T=50" M=50"	
temps de Howell		T=2'15 M=2'30	
rétraction du caillot		+++	
fibrinoformation dosage du fibrinogène plasm.	1,10 g/l	0,80 g/l	2,30 g/l
temps de trombine		T=17"5 M=21"5	
Lyse du caillot des euglobulines		30mn	
complexes solubles		+ en 25 mm (test à la protamine)	-

Observation n° 3

Madame H... primipare de 17 ans, d'origine guadeloupéenne, sans antécédent pathologique notable, en particulier hémorragique, accouche le 15.1.71 d'un garçon de 3.400 grammes dans un hôpital de la banlieue parisienne. L'accouchement est naturel et sans incident, suivi de la délivrance spontanée et complète dans les délais normaux.

La persistance d'un saignement à la vulve fait vérifier l'intégrité de la muqueuse vaginale et pratiquer une révision utérine confirmant la vacuité de la cavité. Les ocytociques par voie générale et locale sont sans effet. L'hémorragie persiste, abondante; les signes de choc apparaissent. Une réanimation intensive est entreprise amenant à transfuser vingt et un flacons de sang en 5 heures, dont un hétérogroupe A +, la malade étant du groupe O +.

De plus, sont administrés:

- Fibrinogène: 4 grammes
- Iniprol : 2 ampoules
- Hémocaprol: 4 ampoules
- Hydrocortisone: 500 mg

Entre temps un mèchage de la cavité a même été pratiqué

sans aucun résultat.

Devant la persistance de cette hémorragie et l'absence de coagulation du sang épanché, la malade est transférée à l'Hôpital Lariboisière, au Centre de Réanimation où les transfusions sont poursuivies.

Le lendemain matin, le saignement utérin persiste et de plus, apparaissent des signes de diffusion du syndrome hémorragique:

. hématomes cutanés diffus

. épistaxis

. hématurie

. sang ramené par la sonde d'aspiration gastrique.

Le nombre de flacons de sang transfusés s'élève alors à 35. L'absence totale d'amélioration malgré une réanimation jusque là parfaitement conduite, fait alors discuter l'opportunité d'une hysterectomie.

Le bilan de coagulation révèle l'existence:

- d'une thrombopénie franche

- d'une diminution importante du facteur V, modérée des autres cofacteurs.

- d'une diminution nette du taux de fibrinogène

- d'un allongement du temps de thrombine

- enfin l'apparition de complexes solubles.

Ceci laisse suggérer une défibrination mais d'interprétation difficile, étant donné les transfusions reçues et

l'apport important de fibrinogènes. Cependant l'hypothèse d'une coagulopathie de consommation est envisagée devant la thrombopénie et l'apparition de complexes solubles probablement isolés du fait de l'absence de produits de dégradation et de plasmine retrouvés. Devant la diffusion du syndrome hémorragique interdisant toute action locale et en fonction de ces données biologiques, on décide de pratiquer une exsanguinotransfusion (sang injecté = 3 l 8; sang soustrait = 3 l 4) suivie immédiatement d'héparinothérapie: 15 mg I.V. toutes les cinq heures.

Dès la fin de l'exsanguinotransfusion - pratiquée en l'absence d' héparine - l'hémorragie cesse; l'amélioration est spectaculaire et se poursuit le lendemain sous héparine seule. La T.A. se maintient à 13, la fonction rénale est satisfaisante, l'utérus bien rétracté. Le bilan biologique se normalise progressivement à l'exception de la thrombopénie.

Après 48 heures, l'héparine est arrêtée, une transfusion de plaquettes est administrée; c'est alors que survient à nouveau un saignement utérin qui ne cèdera qu'à la reprise de l'héparinothérapie: 150 mg en perfusion par 24 heures.

La ponction sternale pratiquée à ce moment montre une moelle très riche, surtout en cellules granuleuses et mégacaryocytaires avec formes jeunes altérées, vacuolées et macrophages dans tous les stades d'activité, cet aspect étant en faveur d'une coagulopathie de consommation.

L'héparine est relayée les jours suivants par la Calciparine. Aucune nouvelle hémorragie ne se reproduit. Les suites de couches seront simples. La patiente quittera le service au 10ème jour après son admission, avec un appareil génital complet, un bilan de coagulation normal et sans signes d'insuffisance rénale (créatininémie à 13 mg/l).

De cette observation, on peut retenir:

1) - La gravité de ce syndrome de défibrination survenu après un accouchement normal, marqué par l'abondance et la persistance du saignement utérin, et par la diffusion des hémorragies. L'exacte compensation de la masse sanguine a toujours permis d'éviter la constitution d'un choc hémorragique menaçant.

2) - Les limites des examens de la coagulation du fait de leur difficulté d'interprétation en raison:
   - des transfusions abondantes
   - de l'administration de fibrinogène et d'antienzymes qui ont précédé le prélèvement.

   Ainsi devant cette défibrination il était difficile de préciser son mécanisme exact et la part entre C I V D et fibrinolyse.

3) - L'efficacité de l'exsanguinotransfusion. En effet l'hémorragie a persisté malgré les thérapeutiques habituelles: sang, fibrinogène, antienzymes , et c'est

l'exsanguinotransfusion, par son rôle d'épuration et par l'apport de facteurs de la coagulation, qui fut décisive, entraînant l'arrêt de l'hémorragie. Mais était-elle suffisante à empêcher sa reprise? C'est difficile à affirmer puisque l'héparine a été injectée immédiatement après l'exsanguinotransfusion.
C'est ici qu'il faut noter la réapparition du saignement utérin lors de la cessation de l'héparine à la 48ème heure et de nouveau l'arrêt de l'hémorragie lors de la reprise de l'héparine, à raison de 150 mg par 24 heures

4) - Enfin, reste le problème d'une thérapeutique chirurgicale locale, type hystérectomie d'hémostase qui avait été fortement discutée avant de prendre la décision de l'exsanguinotransfusion, réfutée essentiellement devant la diffusion du syndrome hémorragique: l'évolution a montré qu'elle aurait été au minimum inutile.

Evolution des bilans de coagulation de Madame H.

Date	15 janv. 21 h.	16 janv. 10h30	16 janv. 19 h.	17 janv.	18 janv.	25 janv
TS (Duke)	6 mn 30	11 mn	4 mn	4 mn		3'30
Plaquettes	90.000	65.000	126.000	65.000	60.000	360.000
Analyse du complexe prothrombinique						
Analyse globale(Quick	26%	40%	75%	75%	I00%	I00%
cofacteurs						
facteur V	20%	31%	70%	100%	100%	100%
facteurs VII+X	77%	73%	77%	73%	100%	100%
facteur III	57%	50%	70%	90%	100%	100%
temps de Howell	T=2' M=3'	T=2'30 M=3		T=2'15 M=2'40		T=2'20 M=2'
Rétraction du caillot	+ après 1h30	pas de rétraction au bout de 1h30	+++ en 2 heures	+	++ en 1 h.30	+++
fibrinoformation						
fibrinogène plasmat.	1,50g/l	3,50g/l	3,40g/l	5,85g/l	5,50g/l	5,40g/l
temps de thrombine	T=19" M=42"	T=24" M=31"	T=28" M=33"	T=20" M=36"	T=20" M=26"	T=19"5 M=25,5"
temps de base du caillot des euglobulines	> 1 h.	> 1 h.	> 2 h.	> 1h30	> 1h.30	
complexes solubles	+;apparition secondaire et tardive	-	-	-	-	

Observation n°4

Madame B... primipare, primigeste de 25 ans, sans antécédent pathologique notable, non suivie dans le service durant sa grossesse, est hospitalisée à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière, le 16.3.73, après avoir présenté à son domicile une crise convulsive avec perte de connaissance prolongée, morsure de la langue et épistaxis. Le terme théorique est de 7 mois. La grossesse s'est déroulée sans incident jusqu'au 6ème mois, hormis une prise de poids excessive: 14 kg.

A son arrivée à 20 h.30, l'examen note:

- un état d'obnubilation assez marqué
- des oedèmes généralisés
- la T.A. à 14/10
- Un signe de Babinski bilatéral
- L'absence de signes neurologiques de localisation
- l'absence de raideur méningée
- enfin, l'existence d'une albuminurie.

Et sur le plan obstétrical:

- Hauteur utérine à 32 cm

- utérus tonique et douloureux
- B.D.C. non retrouvés
- Au T.V. :
  - . col court, perméable à l'orifice externe
  - . présentation très élevée
  - . membranes intactes
  - . absence de sang sur le doigtier (pertes légèrement rosées).

Le diagnostic d'hématome rétroplacentaire associé à une éclampsie est évoqué; le traitement entrepris dès l'arrivée consiste en l'administration de :

- Lasilix I.V.
- Spamavérine I.M. toutes les 2 heures
- perfusion d'Hémineurine.

Une crase sanguine est immédiatement demandée. Enfin, le fond d'oeil montre des hémorragies en flamèches, et une hyperhémie des papilles, faisant suspecter une hémorragie méningée associée.

A 23 h. parviennent les résultats du bilan d'hémostase:

- Plaquettes: 50.000/ mm3
- Rétraction du caillot: peu diminuée
- Hématocrite: 30 %
- Lyse du caillot: nulle en 2 heures
- Complexe prothrombique:
  - . Méthode de Quick : 45 %

- Prothrombine: 50 %
- Proconvertine et facteur Stuart : 69 %
- Accélérine: 32 %

- Temps de Howel: T = I'45

M = I'45

- Facteur stabilisant de la fibrine: normal en 30'
- Fibrinogène: I,40 g
- Test à l'ethanol: positif.

La chute importante du taux de plaquettes, du facteur V l'hypofibrinogénémie et la positivité du test à l'ethanol font conclure à une C I V D.

Cependant l'état clinique est inchangé hormis les troubles de la conscience qui s'aggravent. On décide d'évacuer l'utérus par voie haute sous couvert d'apport de facteurs de la coagulation associée à l'administration d'héparine.

La césarienne (5 heures après l'admission) amène l'extraction d'une fille mort née, non macérée, pesant 1210 g; le placenta présente, sur sa face maternelle, un hématome volumineux; l'utérus est marbré avec des zones bleuâtres sur sa totalité et sur les trompes; les ovaires sont normaux. Il n'y a pas d'autre lésion.

L'intervention est peu hémorragique.

L'héparine est administrée en cours d'intervention, immédiatement après la fermeture de l'hystérotomie, à la dose de 30 mg I.V.

Six flacons de sang sont transfusés, dont cinq de sang "frais" datant en fait de 3 jours, associés à un culot plaquettaire.

Les suites opératoires seront, sur le plan local, parfaitement simples: aucun saignement anormal n'apparaît. La crase sanguine se normalisera rapidement. Par contre, le coma durera 3 jours, nécessitant son transfert dans le service de Réanimation, où le traitement consistera pour l'essentiel en:

- assistance ventilatoire durant les premières heures
- Anticonvulsivant (Diazepam)
- Antihypertenseurs (furosemide, dihydralazine)

La guérison sera complète après quelques jours avec tension artérielle normale, fonction rénale normale, et sans aucune séquelle neurologique.

AU TOTAL

Au cours de cet hématome rétroplacentaire survenu chez une toxémique, on peut remarquer:

- la survenue d'une C I V D qui a cédé à l'évacuation utérine.
- L'absence totale de syndrome hémorragique, malgré des tests d'hémostase très perturbés. C'est un fait fréquemment observé qui rend difficile l'appréciation de l'efficacité des traitements employés pour prévenir

les complications hémorragiques de la C I V D.

- l'intérêt de pratiquer systématiquement un bilan de la coagulation lorsque les circonstances évoquent la possibilité de survenue d'une coagulopathie de consommation, celle-ci pouvant alors être dépistée au stade infraclinique.

Chapitre III

Données physiologiques de la coagulation pendant la grossesse et l'accouchement

1 - La grossesse constitue un état prédisposé à la coagulation intravasculaire, qu'elle soit disséminée ou localisée, comme le montre la fréquence des thromboses et embolies du post-partum. Cette hypercoagulabilité est dûe à l'élévation du taux d'un certain nombre de facteurs de la coagulation, maximum lors de l'accouchement.

- Le fibrinogène sanguin:
  son taux s'élève pour tous les auteurs, de façon variable, généralement multiplié par deux , mais il existe une grande marge entre les chiffres extrêmes.
- La proconvertine (VII) s'élève aussi nettement
- La proaccélérine (V)
  ne semble pas augmenter lors de la grossesse de façon constante. Si le taux est élevé pour YGGE (1969) il est au contraire diminué pour KENNAN et BEL (I957) (112, 52).
- Les facteurs Stuart (X) et antihémophilitique A (VIII)

sont généralement augmentés.

- Enfin, pour les plaquettes, les résultats sont contradictoires:

  . quant à leur nombre

    - élévation pour MOR et Coll. (1960)(69)
    - absence de variation pour YGGE (1969)(112)

  . quant à leur adhésivité

    - augmentée pour RABY (1970)(81)
    - sans changement significatif pour YGGE (1969) (112).

Cette augmentation du potentiel d'hémostase serait sous la dépendance de l'hypercortisolémie gravidique.

D'autre part, le liquide amniotique et le placenta sont très riches en matériel à activité thromboplastique majeure. Leur injection chez l'animal, provoque une défibrination par C I V D (FULTON, SCHNEIDER) (42, 87). D'excellentes conditions se trouvent donc réunies pour que survienne, en cas d'anomalie dans le déroulement de l'accouchement, un syndrome de C I V D.

II- A l'opposé, le système fibrinolytique est lui aussi modifié, mais le problème est loin d'être éclairci

1) - L'activité fibrinolytique "systémique" diminue considérablement durant toute la grossesse; Elle est minimum au cours du troisième trimestre. Ce

point fait l'unanimité des auteurs (BIEZENSKI, MOORE, 1958; CIAVARELLA, CONARD; SAMAMA,1970, (14, 25).

2) - Le plasminogène sanguin: les résultats des travaux à son sujet sont contradictoires:

. taux normal pour SHAPER, McINTOSH, KYOBE (1966) (89)

. Taux diminué au cours du 3ème trimestre pour WOODFIELD (1968) (111).

. Il serait au contraire augmenté de façon significative pour YGGE (1969)(112).

3) - L'utérus est très riche en activateurs tissulaires du plasminogène (ALBRECHTSEN, ASTRUP (3,7). Durant la grossesse, la concentration de cet activateur dans le myomètre baisse progressivement et s'effondre brusquement pendant le travail (USZYNSKI 1967) (102). Cette chute peut être interprétée comme la conséquence d'une mise en circulation de l'activateur.
Le placenta renferme lui aussi un proactivateur tissulaire.

4) - Cependant les variations du système fibrinolytique au cours de la grossesse, sont encore mal connues, notamment en ce qui concerne les rapports entre lyse locale et générale. On sait depuis longtemps qu'une activité fibrinolytique locale intense peut parfaitement se développer sans entraîner de modifications décelables de

l'activité lytique globale du sang circulant.

III- AU TOTAL, la prédisposition gravidique à la fibrinolyse semble réelle mais discrète et les modifications de l'hémostase, surtout lors de l'accouchement sont dominées par la tendance à l'hyper-coagulabilité, et tout facteur procoagulant additionnel peut rompre aisément cet équilibre précaire dans le sens de la thrombose ou de la C I D

Chapitre IV

Physiopathologie de la coagulation intravasculaire disséminée aiguë

I - Le mécanisme de la C I V D

Le syndrome de C I V D est dû à la formation de thrombine dans le sang circulant qui aboutit à un déséquilibre entre activateurs et inhibiteurs de la coagulation et à une perturbation de la clearance des produits de dégradation de la coagulation. Il en résulte la formation, la localisation et la persistance des dépôts de fibrine (MULLER, BERGHAUS 1969) (73).

Les circonstances cliniques de survenue de ce syndrome sont extrêmement diverses en clinique humaine. (MC KAY) (63) Mais c'est en obstétrique qu'on le rencontre le plus souvent et notamment après:

- éclampsie
- hématome rétroplacentaire (nos observations n° 1 et 4)
- embolie amniotique
- rétention prolongée de foetus mort (notre observation n° 2).

- accouchement difficile, prolongé, hémorragique
- mais aussi après accouchement parfaitement normal et grossesse sans incident (notre observation n°3).

L'initiation à la thrombino-formation peut relever de deux mécanismes isolés ou plus ou moins intriqués:

- endogène, favorisé par la stase, l'existence de lésions endothéliales,caractérisée par l'activation du système contact, l'agrégation des plaquettes et la libération du facteur 3 plaquettaire.
- Exogène, déclenché par le passage dans la circulation de thromboplastine tissulaire.

Il est possible de reproduire expérimentalement chez l'animal une défibrination par C I D en injectant par voie I V du matériel procoagulant.

Selon l'expérience princeps de MELLANBY réalisée en 1909 (27)

- De fortes doses injectées rapidement entraînent la mort en quelques minutes dans un état de choc et d'asphyxie. La vérification anatomique retrouve des thromboses viscérales massives, pulmonaires, hépatiques et rénales.
- L'injection lente de doses identiques permet une survie prolongée de l'animal et une étude biologique approfondie.

Sous l'action de la thrombine ainsi apparue progressivement, le fibrinogène est transformé en de multiples petits

agrégats de fibrine, dont le devenir est variable. Dans les capillaires, ils provoquent une ischémie viscérale disséminée par blocage circulatoire. Mais deux processus viennent s'opposer à ce phénomène: d'une part, la phagocytose par le système réticulo-endothélial assurant l'épuration des microthrombus de fibrine circulante (LEE 1962) (59); d'autre part la fibrinolyse in situ, déclenchée par la libération locale d'activateurs tissulaires du fait de l'anoxie (MARGARETTEN, BELLER) (65, 13), les détruisant avant leur organisation en thrombus définitif. Si ces processus de défense sont débordés (intensité de l'agression procoagulante) ou inhibés (blocage préalable du S.R.E. ou de la fibrinolyse), la constitution de thromboses viscérales disséminée provoque la létalité de ces syndromes de C I D provoquée. A ce titre, la réaction fibrinolytique protectrice doit absolument être respectée.

II - Conséquences de la coagulation intravasculaire:

Hypocoagulabilité et thromboses disséminées. AU TOTAL est réalisé la classique "coagulopathie de consommation" terme employé pour la première fois par LASCH et Coll (1961) (56).

1) - L'hypocoagulabilité

est dûe à la fois au déficit en facteurs de coagulation - dont la défibrination et la déplaquettisation sont les éléments majeurs ou en tous cas les plus apparents - et

à l'action anticoagulante des produits de dégradation de la fibrine formés par la lyse réactionnelle.

2) Les thrombi de fibrine

ont pu être retrouvés dans tous les organes au niveau des capillaires. Ils sont responsables de nécrose: nécrose corticale bilatérale des reins; nécrose du lobe postérieur de l'hypophyse; nécrose cortico-surrénalienne; au niveau du poumon: blocage de la petite circulation avec tableau de coeur pulmonaire aigu.

3) L'hypocoagulabilité sanguine peut s'accompagner de diathèse hémorragique et être à l'origine d'accidents dramatiques. Mais elle peut aussi demeurer parfaitement latente. En pratique obstétricale, c'est le problème hémorragique qui domine le pronostic.

III - Le syndrome biologique associe

1) Une hypo ou incoagulabilité:

caillot petit, fragile, hyperrétractile, parfois difficile à retrouver au milieu des hématies, pouvant s'émietter, simulant une dissolution par lyse, Mais l'addition de sang normal ou de plasma rétablit une coagulation normale avec un caillot solide et stable qui ne lyse pas. Le temps de thrombine est allongé, du fait du déficit en fibrinogène et de l'action des P D F.

2) Une défibrination

généralement intense et brutale: le fibrinogène tombe

en dessous de 1 g/litre. Mais cela dépend du taux initial. Le fibrinogène restant peut-être dénaturé, se combinant avec les monomères de fibrine pour former des complexes solubles coagulables par la thrombine. Ces complexes ont une grande importance diagnostique.

3) La thrombopénie

est toujours importante. C'est en faveur de la C I V D un élément essentiel du diagnostic différentiel avec la fibrinolyse. Son taux dépend du taux initial.

4) Sont également consommés:

- l'accélérine (V)
- le facteur anti-hémophilique A (VIII)
- le facteur stabilisant de la fibrine (XIII)

5) La lyse réactionnelle

se traduit par:

- la baisse du plasminogène
- l'apparition de produits de dégradation de la fibrine.

Chapitre V

Diagnostic biologique de la C I V D

Qu'elles que soient les circonstances cliniques où l'on évoque une coagulation, que ce soit devant des circonstances favorisantes, ou une fois le syndrome hémorragique apparu, le diagnostic repose sur une étude complète de la coagulation qui comportera:

- La recherche d'une fibrinolyse circulante
- Le dosage des principaux facteurs de coagulation
- La recherche de produits anormaux de la coagulation.

I - La recherche de la fibrinolyse circulante

La fibrinolyse aiguë primitive semble pour la majorité des auteurs, une éventualité exceptionnelle dans les syndromes hémorragiques obstétricaux. Par contre une fibrinolyse aiguë peut être secondaire à une C I D. Il existe en effet au niveau des microcoagulations vasculaires, une réaction fibrinolytique locale qui peut secondairement se généraliser

1) - L'existence d'une redissolution spontanée du caillot est un témoin fidèle de l'existence de plasmine libre. Mais il peut s'agir d'une pseudo dissolution. En effet, en cas d'hypofibrinémie importante; le caillot est friable et

se rétracte rapidement, formant un micro caillot qui se détache du tube et se perd au milieu du sérum et des hématies: le sang coagulé par la thrombase redevient liquide, mais son tamisage permet de retrouver le micro caillot et d'éliminer ainsi une fibrinolyse aiguë (VERMYLEN et VERSTRAETE) (105). Un test simple permet d'éviter cette cause d'erreur: l'addition au sang du malade d'une quantité identique de sang témoin, rétablit un taux suffisant de fibrinogène normal. Seule la dissolution rapide de ce "caillot mixte" apportera la preuve d'une fibrinolyse aiguë.

2) - Le temps de lyse du caillot des euglobulines (épreuve de Von Kaulla) est franchement raccourci au cours des fibrinogénolyses primaires, normal ou modérément raccourci au cours des C I VD où le processus réactionnel est trop limité pour être décelable par cette technique. Mais il peut devenir très diminué en cas de fibrinolyse secondaire de forte intensité.

3) - Le dosage du plasminogène et de la plasmine circulante demande une haute technicité. La diminution du plasminogène traduit l'existence d'une fibrinolyse, sans préjuger de son caractère primitif ou secondaire.

II - Les dosages des principaux facteurs de la coagulation

1) - L'étude quantitative des plaquettes est essentielle

. Le taux est normal dans la fibrinolyse primaire

. constamment abaissé dans la C I V, inférieur à

100.000 par mm3 et souvent à 50.000

Malheureusement en pratique, les résultats sont ininterprétables si la malade a reçu de multiples flacons de sang conservés avant le prélèvement, ce qui suffit à induire une forte thrombopénie.

2) - Le dosage du fibrinogène

fournit des résultats variables depuis une forte diminution (taux inférieur ou égal à 0,50 g/l) jusqu'à un taux proche de la normale. En effet nous avons vu que le taux de fibrinogène s'élève progressivement au cours de la grossesse. En cas de syndrome hémorragique par C I V D au décours d'un accouchement, il faudrait pour apprécier la chute du fibrinogène connaître le taux initial. De toute façon, la constatation d'un déficit en fibrinogène ne fait pas préjuger de sa cause: consommation ou lyse.

3) - Le temps de Quick

est toujours allongé dans les C I V D, mais si cet allongement peut relever du déficit en facteurs du complexe prothrombique par consommation, il peut aussi bien être la seule conséquence d'une fibrinogénopénie d'origine protéolytique.

4) - Aussi est-il indispensable de doser les éléments du complexe prothrombinique:

. Le facteur V est constamment diminué au cours des syndromes de coagulation intravasculaire alors qu'il est

souvent normal lors des fibrinogénolyses primitives. Mais là encore, des transfusions multiples précédant le prélèvement suffisent à faire diminuer son taux et lui ôtent alors toute valeur diagnostique.

. les facteurs VII et X sont abaissés au cours de C I V, mais dans une moindre proportion que le facteur V; leur taux peut d'ailleurs être normal.

5) - Le facteur VIII (anti-hémophilique A) est lui aussi abaissé.

6) - Cependant ces divers facteurs sont sensibles à la fois aux processus de consommation et de lyse, et seule la thrombopénie peut être considérée comme spécifique de la C I D, à condition que des transfusions préalables n'aient pas faussé le résultat.

III - Recherche des produits anormaux de la coagulation.

A - Les complexes solubles des monomères de fibrine

(Soluble fibrin monomer complexes S.F.M.C.)

a) Les monomères de fibrine, résultant de l'action de la thrombine sur le fibrinogène, forment:

- avec le fibrinogène lui-même
- ou avec ses produits de dégradation (P D F), des complexes dits "solubles" dans le plasma.

Ils témoignent donc de l'action de la thrombine et sont théoriquement spécifiques des syndromes de coagulation.

intravasculaire.

2) Ces complexes solubles sont précipitables par le sulfate de protamine, d'où leur méthode de dosage mise au point par Lipinski et Worowski (61, 88).

3) Leur taux plasmatique

a) dans la fibrinolyse primitive est faible, mais non nul, dû probablement à une coagulation secondaire et discrète liée à l'activation de la thrombine par le plasminogène. Ils sont de plus détruits en partie par la protéolyse.

b) Au cours de la C I V D, leur taux est élevé, les complexes étant formés au début avec le fibrinogène puis avec les produits de dégradation lorsqu'apparaît la lyse secondaire.

4) Le test à l'ethanol (19) est une méthode simplifiée de mise en évidence des complexes solubles.

Dans certaines conditions de pH et de température, l'ethanol produit un gel en présence de monomères solubles de fibrine dans le plasma. Cette gelification n'apparaîtrait pas avec les produits de dégradation du fibrinogène.

Ce test donne une réponse rapide et constitue un bon argument lorsqu'il est positif, en faveur d'une C I V D. Mais il semble peu sensible et révèle, surtout des processus pathologiques étendus et très avancés (C. Raby) (81).

B - Les produits de dégradation du fibrinogène.

1) - Stigmates de l'action de la plasmine, ils apparaissent donc en cas de lyse, qu'elle soit primitive ou secondaire, locale ou généralisée.

2) - En cas de fibrinolyse, ils apparaissent dès le début et atteignent des taux importants d'emblée.

3) Au cours des C I V D, ils sont présents plus tard, dès que se produit la lyse secondaire.

Cependant, en pratique, le diagnostic de C I V D reste souvent difficile car les phénomènes évoluent très vite et s'intriquent.

Test d'hémostase dans la coagulation intravasculaire disséminée et dans la fibrinolyse aiguë.

Tests	Fibrinolyse aiguë	C I V D
Plaquettes	Normales	diminuées
Fibrinogène	Diminué	diminué
T. de Thrombine	Allongé	Allongé
T de Quick	Allongé	Allongé
Accélérine	Diminuée	très diminuée
F.antihémoph.A	Diminué	très diminué
Activité lytique	Augmentée	augmentée ou normale
Plasminogène	Diminué	Diminué

d'après P.CORNU, dans"Progrès en obstétrique"(1970)
(81)

Chapitre VI

TRAITEMENT DES C I V D

Il comporte trois objectifs:

I - Faire cesser les causes déclenchantes

II - Rompre le cercle vicieux de la C I V D

A - La médication anticoagulante

B - Le problème du traitement substitutif des troubles de l'hémostase.

III- Traiter les perturbations de l'hémodynamique

I - Faire cesser la cause de la C I V D

1) C'est essentiellement évacuer l'utérus si l'accouchement n'a pas encore eu lieu. Pour cela, on préfèrera la voie basse chaque fois que possible. En effet, il est relativement simple d'évaluer le saignement utérin extériorisé à la vulve et ainsi de compenser la volémie avec exactitude ; par contre en cas d'hémorragie intrapéritonéale, l'appréciation quantitative des pertes et donc la réanimation deviennent plus difficiles. La césarienne pour sauvegarder le pronostic foetal peut ainsi augmenter grandement le

risque maternel.

2) Chaque fois que les circonstances évoquent la possibilité de survenue d'une C I V D, même en l'absence de tout syndrome hémorragique, il faut demander un bilan d'hémostase qui peut révéler une C I V D infraclinique. Cette vérification préalable sera particulièrement précieuse avant l'évacuation utérine, permettant d'entreprendre un traitement préventif du syndrome hémorragique. Cependant l'attente des résultats du laboratoire ne doit pas faire retarder les gestes habituels que commande la clinique (par exemple, l'amniotomie en cas d'H.R.P.)

3) Quant à l'hystérectomie d'hémostase, elle est devenue inutile. Souvent, elle ne suffisait pas à apporter une amélioration décisive, les microthromboses étant disséminées largement au delà du territoire utérin. Sa réalisation technique était d'ailleurs souvent difficile dans les hémorragies par défibrination.

Aujourd'hui, le traitement médical de la C I V D associé à une réanimation bien conduite, permettent d'éviter l'hystérectomie et de préserver l'avenir obstétrical de ces patientes.

II - Rompre le cercle vicieux de la C I V D

A - Le traitement de l'hypercoagulabilité active: la médication anticoagulante.

Les transfusions massives sont le plus souvent sans

effet sur l'évolution d'une hémorragie abondante compliquant une C I V D. En effet, l'hémorragie est le résultat d'un appauvrissement du sang en facteursde coagulation plasmatiques et cellulaires utilisés par la formation simultanée de nombreux thrombi dans la microcirculation. En présence d'une hyperactivité thromboplastique durable, seul ce déficit correspondant à un processus réactionnel de défense est capable de limiter l'extension d'une coagulation intravasculaire. En apportant des facteurs frais, sous forme de sang, on fournit à la thromboplastine circulante une matière première indispensable à la formation de nouveaux caillots et à Ja généralisation du processus thrombosant.

Par un traitement substitutif, on empêche donc le cercle vicieux de se rompre spontanément par extinction et, sur le plan pratique, cela équivaut à tenter de remplir un récipient percé (C. RABY)(81).

Cependant cette thérapeutique substitutive est impérative et constitue la base du traitement de toute hémorragie. Mais elle doit s'accompagner d'une rupture de ce cercle vicieux de la C I V D .

Cet objectif peut être atteint par l'emploi de l'héparine, anticoagulant par son action antithrombine immédiate et par son effet dépresseur sur la thromboplastinoformation.

Chez l'animal, la prévention de la C I D expérimentale par l'héparine a été démontrée par GOOD et THOMAS (1953)(44)

En clinique humaine, les cas traités par l'héparine se multiplient.

En 1965, VERSTRAETE et les auteurs belges (104) ont publié une série de 27 cas de C I V D (correspondant à des H R P, des rétentions d'oeuf mort, des avortements septiques) avec 25 succès et 2 échecs. Dans 2 cas, VERMYLEN et BOUVIER, malgré la présence d'une lyse prouvée avec hyperplasminémie, ont obtenu en moins d'une demi-heure la sédation de l'hémorragie par l'héparine associée au fibrinogène sans employer les antienzymes.

D'autres observations dans le même sens ont été publiées notamment par LERNER, SKODT en 67
STREIFF, VERSTRAETE en 68. (60, 91, 98, 97, 105).

La rapidité d'action de l'héparine serait remarquable: dans la demi-heure qui suit l'injection initiale, l'hémorragie cataclysmique diminue sensiblement, et parallèlement s'amorce la correction des désordres de l'hémostase.

VERMYLEN, VERSTRAETE, BOUVIER, KOLLER, sur ces bases, ont même proposé l'héparine comme "test thérapeutique" de C I V D et codifié le traitement: (105)

. l'héparinothérapie doit précéder la perfusion de fibrinogène.

. elle se fait au rythme de:

- une injection I V d'emblée de 25 mg
- suivie d'une perfusion de 125 mg dans 500 cc de

sérum glucosé isotonique (X gouttes par minute)

Cependant, certains auteurs estiment que le risque hémorragique de l'héparine n'est pas nul (MERSKEY)(67) en raison de la plaie physiologique de l'insertion placentaire. Ils obtiennent des résultats satisfaisants avec le traitement substitutif seul.

Le débat reste difficile à trancher devant la relative rareté des observations et l'impossibilité en pratique d'effectuer des séries témoins.

Pour P. CORNU (1970), l'héparinothérapie est logique dans les C I V D, mais le diagnostic doit être certain, sinon elle comporte un risque hémorragique trop grand. L'héparinothérapie ne saurait donc être employée comme "test thérapeutique" mais sera différée jusqu'à la constatation d'une thrombopénie. En son absence, l'échec du traitement par le fibrinogène, la justifiera.

Il conseille alors la dose de 1/2 mg/kg en injection intraveineuse directe, suivie de la perfusion de 2 mg/kg en 12 heures. Ceci jusqu'à ce que le fibrinogène soit remonté à 2 g/l et les plaquettes supérieures à 150.000 par mm3 (27).

L'unanimité est actuellement faite contre les fortes doses d'héparine, les risques d'ajouter une nouvelle cause de saignement par surdosage étant certains. Dans ces cas, lorsque malgré l'héparinothérapie l'amélioration n'est pas nette, il faut contrôler régulièrement l'héparinémie circu-

lante, ce, à plus forte raison si le saignement augmente.

En cas d'aggravation, l'héparine sera neutralisée par l'injection de chlorydrate de protamine à dose égale de celle de l'héparine administrée. A ce propos notons que l'héparine par voie IV est seule utilisée dans les conditions d'urgence posées par une C I V D, permettant d'ajuster à tout moment la posologie de l'héparine au potentiel coagulant de la malade.

L'héparinate de calcium par voie S.C. ne saurait être utilisé ici et ce n'est qu'après normalisation du bilan d'hémostase qu'il pourra prendre le relai de la voie intraveineuse.

B - Le traitement substitutif des troubles de l'hémostase.

1) - Le fibrinogène

SOULIER (1968) écrit que le fibrinogène a "transformé le pronostic des défibrinations obstétricales" (92).

Cependant son utilisation revient à apporter du matériel pour la coagulation intra-vasculaire disséminée, risquant donc d'en accentuer les effets nocifs.

De plus, JEFFCOATE et PRITCHARD ont rapporté des cas d'accouchements avec hypofibrinogénémie très sévère (37 mg/100 ml) et non accompagnés d'une hémorragie, ce qui, outre son caractère théoriquement nuisible montrerait sa fréquente inutilité (49, 80).

Par contre, tout le monde est d'accord dans une indication au moins: c'est son administration lorsqu'une césarienne doit être pratiquée, la chirurgie faisant courir des risques réels d'hémorragie si le taux sanguin de fibrinogène est inférieur à 1 g/l.

2) - L'apport des autres facteurs déficitaires.

(V, VII, VIII) par du sang frais, des fractions P P S B voire des enrichissements plaquettaires risque aussi d'être initiateur de la coagulation, s'il n'est pas effectué sous couvert d'une héparinothérapie.

. le sang frais a la préférence de la plupart des auteurs sur les fractions pures de la coagulation. Au maximum, c'est l'exsanguinotransfusion de sang frais associée à l'héparine. Celle-ci a donné un résultat spectaculaire dans notre observation n° 3, l'amélioration clinique ayant été immédiate et durable. Dans les grandes hémorragies avec déficit profond et complexe, en facteurs de l'hémostase, l'exsanguinotransfusion de sang frais est certainement l'élément décisif du traitement.

3) - Le problème des inhibiteurs de la fibrinolyse (acide ε aminocaproïque , Iniprol).

Leur utilisation dans les C I V D semble illogique et dangereuse puisqu'ils enrayent la réaction fibrinolytique locale. Expérimentalement dans les syndromes de C I V D provoqués, l'utilisation de l'acide ε amino caproïque aug-

mente la fréquence et l'importance des nécroses viscérales en particulier rénales. En pathologie obstétricale, la fréquence du syndrome de SHEEHAN et de la nécrose corticale des reins semble accrue après l'emploi des inhibiteurs de lyse (SOULIER 1967) (92).

4) - Enfin, la corticothérapie souvent préconisée à fortes doses par voie intraveineuse pour son action anti-choc, (ce qui est très discutable en cas de choc hémorragique) semble présenter des dangers voisins et favoriser la coagulation intravasculaire (VERSTRAETE).

5) - En conclusion, le traitement substitutif des troubles de l'hémostase, lorsqu'il est utilisé, le sera toujours sous couvert d'une héparinothérapie modérée.

III - Traiter les perturbations de l'hémodynamique.

C'est la restauration immédiate de la masse sanguine par des transfusions à la demande de façon à maintenir la tension artérielle et la diurèse à un niveau constamment suffisant. Avant l'obtention des données du bilan d'hémostase le sang conservé est le matériel le plus efficace et le moins dangereux.

C. RABY insiste sur l'intérêt de restaurer une perfusion normale du système capillaire, de façon à éviter ou à limiter le développement de la C I D produite par l'acidose et la stase qui la favorisent. Des solutions alcalines permettront de combattre l'acidose favorable au développe-

ment de l'hypercoagulabilité (81).

Une fois le diagnostic de C I V D affirmé, le sang frais sous couvert de l'héparinothérapie est préférable au sang conservé car il apporte les facteurs de coagulation déficitaires.

Chapitre VII

Conduite à tenir devant une hémorragie obstétricale par coagulopathie de consommation

I - Le premier geste, avant tout traitement, doit être de prélever du sang destiné à un examen systématique de l'hémostase et qui permettra de poser le diagnostic de C.I.D. Sinon les transfusions préalables de sang, l'injection de fractions pures de coagulation ou d'inhibiteurs de lyse, rendraient l'interprétation du bilan d'hémostase difficile et contestable.

II- Une fois ce prélèvement effectué, la restauration de la masse sanguine s'impose immédiatement par des transfusions de sang en quantité adaptée. Il faut à tout prix maintenir T A et diurèse à un niveau suffisant.

Cette compensation de l'hémorragie doit être le seul traitement en attendant les premiers résultats du bilan de l'hémostase. Il faut s'abstenir de la tentation devant une hémorragie souvent dramatique, d'administrer à l'aveugle des fractions pures de la coagulation ou des inhibiteurs de lyse dont nous avons souligné qu'ils peuvent, les premiers, entretenir la C I V D, les seconds être source de graves complications thrombotiques. De plus, de tels traitements

administrés au hasard rendent l'interprétation des observations aléatoire et empêchent de les confronter valablement.

Par contre, l'attente des résultats du laboratoire ne doit pas faire retarder:

III - Le traitement local:

- Avant l'accouchement, il consiste à obtenir rapidement l'évacuation utérine.
- Après l'accouchement, à vérifier l'absence de cause locale à l'hémorragie:
  - . atonie utérine malgré les ocytociques
  - . malformation utérine, notamment cloison médiane
  - . rupture utérine dont on sait qu'elle peut survenir à bas bruit.

La révision utérine s'impose donc dans tous les cas.

IV - La correction des troubles de l'hémostase ne sera entreprise qu'une fois obtenus les premiers résultats du laboratoire. C'est dire que si l'on ne dispose pas de la possibilité d'obtenir un bilan de la coagulation, on devra le plus rapidement possible diriger la malade vers un centre disposant d'un laboratoire d'hémostase. Le transfert sera bien entendu soigneusement préparé:

- bonne voie veineuse
- large provision de sang
- possibilité d'assistance respiratoire et cardiaque.

Dans ces conditions, il sera possible, avant d'entreprendre un traitement spécifique, d'attendre les résultats du laboratoire montrant l'existence d'une C I V D, en pratique sur l'association d'une défibrination et d'une thrombopénie. Les difficultés diagnostiques restent cependant souvent grandes du fait de la fibrinolyse secondaire fréquente et du délai d'obtention de certains tests d'hémostase.

C'est donc sur la confrontation des éléments cliniques et biologiques que reposera le traitement de la C I V D. Ce sera le plus souvent l'association de transfusions de sang frais et d'héparinothérapie à doses faibles. En cas d'hémorragie de grande abondance, ce sera l'indication de l'exsanguinotransfusion de sang frais, toujours associée à l'héparine.

CONCLUSIONS

-:-

Le problème du mécanisme des défibrinations obstétricales n'est pas à l'heure actuelle complètement élucidé, bien que la coagulation intravasculaire disséminée soit le plus souvent invoquée. Mais il n'existe pas de test formel et rapide permettant d'affirmer une C I V D et d'éliminer une fibrinolyse aiguë primitive. Dans ces conditions, l'administration systématique d'emblée d'héparine à titre curatif et diagnostique paraît discutable avant l'obtention des résultats du laboratoire; d'autant que, même en cas de C I V D confirmée, l'action bénéfique de l'héparine n'est pas toujours évidente.

Son emploi dans ce cas est cependant logique et devrait au moins permettre de prévenir certaines complications thrombotiques, rénales notamment.

Il reste que le pronostic immédiat des formes hémorragiques graves repose avant tout sur une bonne compensation de la masse sanguine. C'est ensuite sur les données du bilan d'hémostase pour lequel le prélèvement sera effectué avant toute transfusion, que sera entrepris le traitement plus

spécifique de la C.I.V.D. : essentiellement transfusions de sang frais, voire exsanguinotransfusion de sang frais, toujours associées à l'héparine en condamnant les fortes doses.

Cette attitude méthodique, excluant les prescriptions aveugles de procoagulants ou d'inhibiteurs de lyse, dont nous avons souligné les dangers, permettra de mieux confronter les observations et de mieux analyser l'efficacité des médications utilisées.

Vu:
Le Président:
Signé: P. MORIN

Vu:
Le Doyen
Signé: Et. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé: R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - ABILDGAARD C.F.
Recognition and treatment of intra vascular coagulation
J. Pediat. 1969, 74, 163-176

2 - ALAGILLE D., SOULIER J.P.
Action des enzymes protéolytiques sur le sang total "in vitro". Modifications des facteurs de coagulation et du complément.
Semaine Hôp.Paris. 1956, 32, 355-359

3 - ALBRECHTSEN O.K.
The fibrinolytic activity of human tissues
Brit. J. Haemat., 1957, 3, 284-291

4 - ALEXANDER B. and Coll.
Blood coagulation en pregnancy
New Engl. J. Med. 1956, 254, 358-363

5 - ALKJAERSIG N., FLECHTER A.P., SHERRY S.
Pathogenesis of the coagulation defect developping during pathological plasma protéolytic (fibrinolytic) states
J. Clin. Invest. 1962, 41, 917

6 - AMSTUTZ Ph., GIBERT C. et SZEKELY A.M.
Coagulopathie du choc in: Problèmes actuels de réanimation , 1968
63-90 publ.s.dir.Pr.MOLLARET - Arnette ed.paris 69

7 - ASTRUP T.
Fibrinolysis in the organism
Blood, 1956, II, 9, 781-806

8 - ATTAR S., HANASHIRO P., MANSBERGER A., MAC LAUGHLIN J., FIMINGER H. and COWLEY R.A.
Intra vascular coagulation. Reality or myth?
Surgery 1970, 68, 27-33

9 - ATTWOOD H.D., PARK W.W.
Embolism to the lung by trophoblast
J. Obs. Gyn. Brit. Cour. 1961, 68, 611-617

10- BAR et KERVILY
Notes sur les lésions cellulaires du foie dans un cas d'hémorragie rétroplacentaire.
Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, 1906 9, 118-123.

11- BASU H.K., JEFFCOATE N.
Local fibrinolytic activity in the pregnant uterus
Am. J.Obs. Gyn.1970, 107, 1188

12- BECK
Diagnostic de l'hypofibrinogénémie acquise
Gynaecologia 1968, 166, n°1, 2, 4.

13- BELLER F.K., DOUGLAS G.W., MORRIS R.H., JOHNSON A.J.
The fibrinolytic enzyme system in pregnancy
Am. J. Obst. Gyn. 1968, 101, 587

14 - BIEZENSKI J.J., MOORE H.C.
Fibrinolysis in normal pregnancy
Journal of Clinical pathology, 1958, 11, 306

15 - BLIX S.
Traitement anticoagulant du syndrome de défibrina-

tion
Acta med. Scand. mai 1967, 181, n°5, 597-602

BLIX S., JACOBSEN C.D.
C.I.V. action accélératrice possible de la prednisone
Acta Med. Scand. 1966, 180, n°6, 723-728

16- BODDAERT A., AMOUROUX J. et ROULEAU J.
Coagulation intravasculaire dissséminée
Sem. Hôp.Paris, 1971, 47, 547-552

17 - BONHOMME J., LEMAIRE J.
Le traitement et la prophylaxie des hémorragies par incoagulabilité sanguine en obstétrique
Rev. Franç. Gyn.Obst. 1966, 61, 749-754

18- BONNAR J., MC NICOL G.P., DOUGLAS A.S.
Fibrinolytic enzyme system and pregnancy
British Medical Journal, 1969, 3, 387

19- BREEN F.A., TULLIS J.L.
Ethanol gelation a rapid screeming test for intravascular coagulation
Ann. Int. Med. 1968, 69, 6, 1197

20- BRIZARD C.P., LE PETIT J.C.
Les coagulopathies de consommation
Cah.Med.Lyonnais, 1971, vol 47, n°33

21- BROERSMA R.J., BULLEMER G.D., MAMMEN E.F.
Blood coagulation changes in haemorrhagic shock and acidosis
Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl.36,171-176

22- CADY J.
Le syndrome de défibrination par C.I.V. Coagulopathie du choc.
Presse Med. 1966, 74, n°2, 55-58

23- CAEN J., LARRIEU M.J., SAMAMA M.
L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique
I vol. L'expansion scientifique. Paris 1968

24- CATTAN A.
Les syndromes de fibrinopénie
Vie Médicale (Hemato) Mars 1966, 47, 151-158

CATTAN A.
Mécanisme et traitement du syndrome de fibrinopénie
Ent. Bichat. Thérapeutique, 1967, 100-101

25- CIAVARELLA N., CONARD J., SAMAMA M.
Fibrinolytic activity and verrous stasis
Brit. Med. J. 22 Août 1970

26- COLMAN R.W., ROBBOY S.J. and MINNA J.D.
Disseminated intravascular coagulation (D I C) an approach
Amer. J. Med. 1972, 52, 679-689

27- CORNU P.
Les grandes hémorragies des syndromes hémorragiques et des traitements anticoagulants
Revue du Praticien 1964, 14, 25, 3149-3161.

CORNU P.
Fibrinolyses et défibrinations aiguës obstétricales
Progrès en Obstétrique I vol. Flammarion 1970, 289-303.

CORNU P.
Coagulation intravasculaire disséminée
Coeur 1972, 3, 401

28- COUVELAIRE A.
Traitement chirurgical des hémorragies utéro-placentaires
Ann. de Gyn. et d'Obst. 1911, 8, 591-608

29- COYLE C., GEOGHEGAN F.
Blood diseases in obstaetrics and gynecologie
Proc. Roy. Soc. Med. 1962, 55, 764

30- DE LEE J.B.
Case of a fatal hemorragic diathesis, with premature detachment of the placenta
Am.J.Obst.Gyn. 1901, 44, 785-792

31- DEYKIN D.
The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation
New-Engl.J.Med.1970, 283, 636-644

32- DIDISHEIM P.
The intravascular coagulation and fibrinolysis (I C F) syndrome
Thrombos, diathes haemorrh. (Stuttg) 1971, suppl.46 119-126

33- DIECKMANN W.J.
Blood chemistry and renal function in abruptio placentae
Am.J. Obst. 1936, 31, 734

34- DOSNE A.M., JOSSO F., SOULIER F.P., LAVERGNE J.M., MALMEJAC J.
Injections d'extraits tissulaires et d'hémolysat antologue chez le chien. Effet sur les facteurs de l'hémostase.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1968, 8, 1-21

35- ENCKE A., LINDERM. LASCH H.G.
Coagulation intravasculaire et hémostase
Acta clin. Belg. 1966, 21, n°1, 1-12

36- EPSTEIN M.D., BELLER F.K., DOUGLAS G.W.
Kidney tissue activator of fibrinolysis in relation to pregnancy
Obs.an Gyn. 1968, 32, 494

37- EVENSEN S.A., HJORT P.F.
Pathogenesis of D.I.C.
XIII international congress of hématology Munic 1970
Plenary sessious - Scientific contributions
P. 109-120 J.F. LEHMANNS Verlag-München

38- FABIANI G.
Syndrome de C.I.V. disséminée
C. Medical, 1966, 88, n°40, 5693

39- FAVER H., BREAUD Ph., BOUVIER C. and CHATELANAT F.
Etude du retentissement rénal des coagulopathies intravasculaires
J. Urol. Nephrol.1972, 78, 311-316

40- FLUTE P.T.
Disseminated intravascular coagulation
Progress in Surgery Vol.9, 45-78, Karger, Bâle 1971

41- FRESH J.W., ADAMS H., MORGAN F.M.
Blood clotting studies during pregnancy and prothrombin and proconvertin levels in the newborn
Obs. Gyn. 1959, 13, 37-40

42- FULTON L.D., PAGE E.W.
Nature of the refractory state folowing sublethal dose of human placental thromboplastin
Proc. Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 1948, 68, 594-596

43- GIROLAMI A., CLIFTON E.F., AGOSTINO D.
Haemorragic syndrome in dogs induced by intraveinous thrombin.
Thromb. Diath. Hemorr. 1966, 16, 243

44- GOOD R.A., THOMAS L.
Studies on the generalised Schwartzman reaction
J. Exp.Med.1953, 97, 871

45- GOUAULT-HEILMANN M., VARET B.
Le syndrome de coagulation intravasculaire diffuse
Les Livrets du Médecin, 1970, 11, 6, 353-361

46- HARDAMAY R.M.
Disseminated intravascular coagulation
Thrombos. diathes.haemorrh. (Stuttg.) 1971 suppl. 46
209-227

HARDAWAY R.M.
Syndrome of disseminated intravascular coagulation
Springfield CH.C. Thomas Publ.1966

47- INGRAM G.I.C., NORRIS P.R., TANNER E.I.
Acute coagulation disorders at parturition
J. Obst.Gyn.Brit.Emp.1960, 67, 367-383

48- JAMAIN B. et Coll (Paris)
Hémostase en milieu obstétrical. Dix années d'expérience. Données nouvelles sur la thromboplastinoformation
Sem.Hôp. 44, n° 26, 1278-1284 (Avr.68).

49- JEFFCOATE T.N.A., SCOTT J.S.
Fibrination syndrome in pregnancy
Lancet I, 313-1959

50- JOSSO F., DOSNE A.M.
Les syndromes de défibrination expérimentaux
Nouv.Rev.Fr.Hémat.1968, 8, n° I, 35-44

51- KELLOG F.S.
Am.J. Obs.Gyn. 1928, 15, 357

52- KENNAN A.L. BELLE W.N.
Blood Coagulation during normal pregnancy, labor and puerperium - Am.J. Obs.Gyn.1957, 73, 57-64

53- KOPPEL J.L. OLWIN J.H.
Aspect physiologique de la C.I.V.
1959, 4, n°5, 585-596

54- KOWALSKI E., BUDZYNSKI A.Z., KOPEC M., LATALLO Z.S. LIPINSKI B., WEERZYNOWICZ
Circulating fibrinogen degradation products (F.D.P.) in dog blood after intraveinous infusion of thrombin
Thromb.Diath.Hemorr.1965, 13, 12.

55- LARCAN A., LAMBERT H., ALEXANDRE P.
Les coagulopathies de consommation
Revue du Praticien 1973, 23, 17

56- LASCH H.G., KREDKE H.J., RODRIGUEZ-ERDMANN F., SESSNER H.H., SCHUTTERLE G.
Verrauchs Koagulopathien
Folia Haemat. 1961, 6, 325

LASCH H.G., HEENE D.L., HUTH K., SANDRITTER W.
Physiopathologie manifestations cliniques et traitement de la coagulopathie de consommation
Am.J. Cardiol. 1967, 20, n°3, 381-391

LASCH H.G.
Therapeutic aspects of disseminated intravascular coagulation
Throm. Diath. Haemorr., 1969, suppl. 36, 277-293

57- LA SELVE A. et Coll.
2 cas de coagulopathie de consommation traités par héparinothérapie
Bull. Fed.Soc.Gynec.Obstet.Franç. Sept.Oct.1970, 22 n°4, 476

58- LARRIEU M.J. , MARCEL G.A.
Hémostase et réanimation
I vol. l'Expansion scientifique ed.Paris 1969

59- LEE L.
Reticulo endothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalised schwartzmann reaction.
J. Exp. Med. 1962, 115, 1065

60- LERNER R. et Coll.
L'héparine dans le traitement de l'hypofibrinogénémie compliquant la mort foetale in utero
Am.J. Obst.Gyn. 1 Fév. 1967, 97, n°3, 373-378

61- LIPINSKI B., WEGREZYNOWICZ Z., BUDZINSKI A.Z., KOPEC M., LATALLO Z.S., KOWALSKIE
Soluble in clottable complexes formed in the presence of fibrinogen degradation products (F.D.P.) during the fibrinogen -fibrin conversion and their potential significance in pathology
Thromb. Diath. Hemorr. 1967, 17, 65

62- LOWENBERG R.I.
Un nouveau test clinique pour la C I V
Sciences, 1954, 119, n°310, 883

63- MC KAY D.G.
Disseminated intravascular coagulation
Harperaud Row ed.1965

MC KAY D.G. , MULLER-BERGHAUS G.
Implications thérapeutiques de la coagulation I.V. disséminée
Am.J. Cardiol. 1967, 20, n°3, 392-410

64- MAECK J., ZILLIAGUS H.
Heparin in the treatment of toxemia of pregnancy
Am.J. Obs.Gyn. 1948, 55, 326

65- MARGARETTEN W., ZUNKER H.O., Mc KAY D.G.
Production of the generalised Schwartzmann reaction in pregnant rat by intravenous infusion of thrombin

Lab.Invest.1964, 13, 552

MARGARETTEN W., McKAY D.G.
The role of the platelets and leukocytes in D.I.C. caused by endotoxin
Thromb. Diath. Haemorr.1969, suppl.36, 151, 158

66- MENON I.S.
Fibrinolytic activity in pregnancy
Brit.Med.J. 1970, 2, 239

67- MERSKEY J.C., JOHNSON A.J., KLEINER G.J. , WOHL H.
The defibrination syndrome clinical features and laboratory diagnosis
Brit. J. Haemat. 1967, 13, n°4, 528-549

68- MOLONEY W.C., EGAN W.J., GORMAN A.J.
Acquired afibrinogenemia in pregnancy
New.Eng. J. Mad.1949, 240, 596-598

69- MOR A., YANG W., SCHARZ A., JONES W.C.
Platelets counts in pregnancy and labor
Obs.Gyn.1960, 16, 338-343

70- MORIAU M., MASURE R.
Diagnostic et traitement du processus de coagulation intra-vasculaire
Nouv.Rev. Franç. d'Hémat. 1968, 8, 19

71- MORIN P., LASFARGUES P., CHRISTIDES C. et CORNU M.
A propos d'une hémorragie du post partum par défibrination aiguë traitée par exsanguino-transfusion et héparinothérapie.
Bull. de la Féd. des Soc. de Gyn. et d'Obst. 1971, t.23, n°5 , 557-558

72- MORIN P.
Les hémorragies obstétricales
Rev. du prat. 1966, XVI, 20, 2679-2688

73- MULLER BERGHAUS G.
Patho-physiology of disseminated intravascular coagulation.
Thrombo Diath. Hem. Suppl. n° 36, 17ème Annual symposium on blood.
Détroit 1969. F.K. Schattauer - Stuttgart

74- NORDSTROM S., OLSSON P., BLOMBACK M.
Thromboplastin induced hypercoagulability and its prevention
Nature (London) 1965, 206, 632

75- NUSSENZWEIG V., SELIGMANN M., PELMONT J., GRABER P.
Les produits de dégradation du fribinogène humain par la plasmine
Ann.Inst.Pasteur, 1961, 100, 490

76- PECHET L.
Elevated factors VII and X in pregnancy a "hypercoagulable" stade
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1015

PECHET L. ALEXANDER B.
Increased clotting factors in pregnancy
New. Eng.J. Med. 1961, 265, 1093

77- PHILIPPS L.L. et Coll. (New York)
"Changes in the fibrinolytic enzyme system following intravascular coagulation induced by thrombin and endotoxin"
Am.J.Obst. Gyn. 100, n° 3, 319-326 (Fév.1968)

78- PORTES L.
Contribution à l'étude de l'apoplexie utéro-placentaire
Thèse Paris 1922

79- PRESTON A.E.
The plasma concentration of factor VIII in the normal population . 1: mothers and babies at birth
Brit. J. Haemot. 1964, 10, 110

80- PRITCHARD J.A.
Abruptio placentae and hypofibrinogenemia
Am. J. Obst. Gyn. 1958, 76, 347-362

PRITCHARD J.A., WRIGHT M.R.
Pathogenesis of hypofibrinogenemia in placental abruption
New Angl. J.Med. 1959, 261, 218-222

PRITCHARD , BREKKEN A.L.
Clinical and laboratories, studies, in severe abruptio placentae
Am.J.Obs. Gyn.1967, 97, 681

81- RABY C. (Paris)
Une coagulation intravasculaire disséminée (C I V) à l'origine des syndromes hémorragiques des états de souffrance du post-partum et du post abortum
Gyn. Obst. 68, 5, 481-496

RABY C.
Coagulations intravasculaires disséminées et localisées
Paris, Masson ed. 1970, 195 p.

82- RATNOFF D.
Hémorragic states during pregnancy
New Engl. J. Med. 1952, 247, 970

RATNOFF O.D. , COLOPY J.E., PRITCHARD J.A.
The blood clotting mechanism during normal parturition
J. of.Lab. and Clin. Med. 1954, 44, 408

RATNOFF O.D., HOLLAND Th.R.
Coagulation compenents in normal and abnormal pregnancies
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959, 75, 626-633

83- REID D.E., ULLNER A.E., ROBY C.C.
Intravascular clotting and afibrinogenemia, the presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic fluid embolism
Am.J.Obst.Gyn.1953, 66, 465

84- REID H.A., CHAN K.E.
The paradox in thérapeutic défibrination
Lancet I, 485, 1968

85- SAKURAI K.
Studies on toxicity of human placenta upon rabbits and its accelerating influence upon coagulation of blood; and its chemical nature
Sei.i.Kwai Med.J. 1929, 48, 52

86- SALMON J., LAMBERT P.H. HIERNAUX M.
CIV et phénomènes anaphylactiques
Nouvelle rev. Franç. Hemat. 1968, n°8, n°1,76-83

87- SCHNEIDER C.L.
The active principe of placental toxin : thromboplastin ; its inactivator in blood; antithromboplastin
Am.J.Physiol. 1947, 149, 123-129

88- SEAMAN A.J., PORTLAND M.D.
The recognition of intravascular coagulation. The plasma protamine paracoagulation test.
Arch. Int.Med. 1970, 125, 1016

89- SHAPER A.G., MC INTOSH D.M., KYOBE J.
Fibrinolytic acrivity in pregnancy, during parturition, and in the puerperium
Lancet 1966, 2,874

90- SMITH P.W., SMITH G.V.S.

Proc.Soc. Exp.Biol.et med. 1945, 58, 116

91- SKODT P.

1- Activation of thrombo plastin in a case of abruptio placentae with hypofibrizinogenemia

2- Clot promoting components in circulating blood placentae with afibrinogenemia

Acta Obs.Gyn.Scand.1967,46, n°1, 19-58

92- SOULIER J.P.

Les états de fibrination

Nouv. Revue Franç. d'Hemat.1968, 8, n°1; 73-75

SOULIER J.P.

Données statistiques obtenues par injection de fibrinogène dans les défibrinations obstétricales.

Nouv.Rev.França. d'Hémato 1968, n°8, 1, 111-119

SOULIER J.P., ALAGILLE D., LARRIEU M.J.

Modifications "in vivo" des facteurs de coagulation dans les fibrinolyses

Sem. des Hôp.Paris, 1956, 32, 359-366

93- SPAET T.H., GAYNOR E., BOUVIER C.

A vascular basis for the generalised shwartzman réaction

Thrombos diathes. haemorrh. (Stuttg) 1971, suppl. 45 157-160

94- STEINER P.E., LUSBAUGH C.C.

Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetrics shock and in expected death in obstetrics.

J.A.M.A. 1941, 117, 1245

95- STREHM E.R., KENNAN A.L., SCHELBE D.T.

Split products of fibrin in maternal serum in the perinatal period - Am.J. Obst.Gyn. 1970, 108, 941

96- STREIFF F., PETERS A., ALEXANDRE P.
Difficulté du diagnostic biologique du syndrome de C I V diddéminé . A propos de 3 observations
Nouvelle Revue Franç. Hemat. 1968, 8, n°7,104-110

97- STREIFF F., LARCAN A., PETERS A., ALEXANDRE P.
Eléments de diagnostic différentiel entre les fibrinolyses et les coagulations intravasculaires disséminées
Coagulation, 1969, 2,15 -18

98- STREIFF F., LARCAN A.
Coagulopathies de consommation Syndrome de défibrination, thromboses intravasculaires disséminées et agression.
Coagulation, 1968, 1, 63-70

99- SUREAU C., CANNON M.
La fibrinolyse en obstétrique et en gynécologie
Revue des Sciences Med. 1964, 156, 43-52

100- THODARSON P.
Hyperprothrombinemia during pregnancy
Nature, 1940, 145, 305

101- TIDEMAN K.W.
Proceeding of a symposium on coagulation disorders in obstetrics
- Intern Coupen series n°123
- Excepta Medica series, 1966, London.

102- USZYNSKI M., USZYNSKA-FCLEJEWSKA R.
The plasminogen actavator content of the myometrium in non pregnant, pregnant and parturient women
Amer.J.Obst.Gyn. 1967, 98, 825

103- VERGOZ D.
Les coagulations de consommation, définition et limites d'application d'un concept notamment dans le domaine des états de Schock
Presse Med. 1971, 79, 10, 341

104- VERSTRAETE, VERMYLEN C., VERMYLEN J., VENDENBROUCKE J.
"Excessive consumption of blood compenents as cause of haemorragie diathesis"
Am.J.Med.1965, 38, 899-908

105- VERSTRAETE M.
Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire diffuse.
Sem. des Hôp.de Paris, 1968, 44, 636-646

VERSTRAETE et Coll.
Heparin treatment of bleeding
Lancet 1963, 1, 446

106- WEBER L.L., MERANZE D.R., KAPLAN F.
Intra vascular clotting complication of pregnancy
Am.J. Obs.Gyn. 1952, 64, 1037

107- WEINER A.E., REID D.E., ROBY C.C., DIAMOND L.K.
Coagulation defects with intrauterine death from Rh isosensitization
Am.J. Obst.Gyn. 1950, 60, 1015

108- WEXLER W.M., KANFOR F.S.
Reticulo endothelial function in pregnancy
Yale J.Biol. Med. 1966, 38, 315

109- WILLIAMS J.W.
Premature séparation of the normally implanted placenta
SGO, 1915, 21, 541-554

110- WILSON P.
Utero placental apoplexy (haemorragie infarction of the uterus) in accidental haemorrage
Surg. Gyn. Obst. 1922, 34, 57-58

111- WOODFIELD D.G., COLE S.K., ALLAN A.G.E., CASH J.D.
Serum fibrin degradation products throught out normal pregnancy - Brit. Med.J. 1968, 4, 665

112 - YGGE J.

Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the puerperium

Am.J.Obst.Gyn.1969, 104,2

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !